

Aus dem anatomischen Institut der Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. Gian Töndury

Beitrag zur Kenntnis der embryonalen Hasenscharte

Beschreibung der Hasenscharte bei einem menschlichen
Keimling von 13 mm SSL.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von •

René Eichenberger

von Beinwil am See

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Gian Töndury

Zürich 1949

Buchdruckerei E. & HR. Tenger, Reinach (Aargau)

Aus dem anatomischen Institut der Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. Gian Töndury

Beitrag zur Kenntnis der embryonalen Hasenscharte

Beschreibung der Hasenscharte bei einem menschlichen
Keimling von 13 mm SSL.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

René Eichenberger

von Beinwil am See

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Gian Töndury

Zürich 1949

Buchdruckerei E. & HR. Tenger, Reinach (Aargau)



Einleitung.

Eine Hasenscharte ist eine typische Missbildung, die sich in einer seitlichen Spalte der Oberlippe äussert und mit Spalten des Mundhöhlendaches kombiniert sein kann. Da sie eine der häufigsten Missbildungen ist, die beim Menschen auftritt, ist es verständlich, dass sich nicht nur Embryologen, sondern vor allem auch Chirurgen mit der Frage ihrer Manifestationsformen und ihrer Entstehungsweise auseinandergesetzt haben. Der Streit über die Entstehung der Hasenscharte, der vor 40 Jahren vor allem zwischen *Peter* und *Fleischmann* entbrannt ist, aber trotz allen Bemühungen zu keiner Einigung geführt hat, ist in den letzten Jahren vor dem zweiten Weltkrieg erneut entfacht worden im Zusammenhang mit Untersuchungsbefunden, die von *Veau*, einem besonders erfahrenen Chirurgen, publiziert wurden. Aber auch diesmal konnte eine Entscheidung nicht herbeigeführt werden, weil die zur Untersuchung gestandenen Keimlinge die Fehlbildung schon in einem fortgeschrittenen Zustand aufwiesen, also keine Einblicke in den Entstehungsmodus der Hasenscharte erlaubten. In dieser Arbeit sollen die bisher bekannt gewordenen Befunde bei ein- oder doppelseitiger Hasenschartenbildung einer vergleichenden Untersuchung unterzogen werden. Unter Heranziehung von Ergebnissen, die an einem mit Hasenscharte behafteten Mäusestamm erhoben wurden, wird die Frage nach der formalen Genese der Fehlbildung nochmals besprochen.

Wie bereits *Töndury* (1948) gezeigt hat, liegen die Verhältnisse komplizierter, als bisher angenommen wurde. Nach *Peter* handelt es sich bei der Hasenscharte um eine «entwicklungsgeschichtlich gut charakterisierte Missbildung, die auf einer unterbliebenen Vereinigung des mittleren Nasenfortsatzes mit dem Oberkieferfortsatz und dem seitlichen Nasenfortsatz beruht, also eine Spaltung des primitiven Gaumens darstellt. Die Spalte beginnt im Nasenloch, durch-

zieht die Oberlippe, den Alveolarfortsatz und den Gaumenteil des Zwischenkiefers und endet im Canalis nasopalatinus». *Pohlmann* dagegen ist im Gegensatz zu *Peter* der Ansicht, dass eine Hasenscharte nicht lediglich als Folge einer Entwicklungshemmung auf einer früheren embryonalen Stufe entsteht, sondern hauptsächlich durch abnormes Wachstum epithelialer und mesodermaler Massen verursacht ist. *Veau*, der über 1000 Fälle von Hasenscharten operiert hat, fand Hasenscharten mit Brücken zwischen den Rändern der Spalte. Dies führte ihn zur Annahme, dass sich die Spalte nicht mit einem Male gebildet hat, dass es sich also nicht um eine einfache Hemmungsbildung im Sinne von *Peter* handeln kann. *Hoepke* und *Maurer* deuten die Gewebebrücken, die sich zwischen den Spalt-rändern erstrecken und von *Veau* unter seinem Operationsmaterial bei 22% aller Hasenscharten gefunden wurden, als Produkt sekundärer Verwachsungsprozesse zwischen den nicht vereinigten Gesichtsfortsätzen.

Das Für und Wider wird anhand von Befunden, die an zwei menschlichen Keimlingen von 22 und 23 mm SSL erhoben wurden, diskutiert. Da diese Keimlinge aber bereits die fertige Missbildung aufweisen, haben sie die erhoffte, endgültige Klärung des Entstehungsmechanismus der Hasenscharte nicht bringen können. Das entscheidende Alter muss in einem früheren Stadium gesucht werden und liegt bei Embryonen zwischen 9 und 15 mm SSL. *Töndury* (1948) hat einen Keimling dieses Entwicklungsstadiums untersucht und die Befunde bereits in einer kurzen Mitteilung publiziert. Da es sich um einen ausserordentlich seltenen Fund handelt, soll dieser Embryo im Rahmen der vorliegenden Arbeit nochmals in extenso beschrieben und durch Originalaufnahmen illustriert werden. Der besondere Wert des in Frage stehenden Embryo liegt darin, dass die Hasenscharte einseitig ist. Doppelseitige Spalten wären in diesem Alter, wie bereits *Steiniger* (1940) bemerkt, nicht beweisend, da sie sich, nach den bis jetzt zur Verfügung stehenden Kriterien jedenfalls, vom Bild des normalen Entwicklungsganges bei etwas verzögerter Entwicklung nicht unterscheiden.

Beschreibung des Embryo Z, 13 mm SSL.

Die Herkunft des Embryo konnte leider nicht mehr festgestellt werden. Wie Abb. 1 zeigt, besitzt der Keimling eine schon makroskopisch sichtbare, linksseitige Spalte an typischer Stelle. Sie durchzieht den primitiven Gaumen, ist innen durch den Wulst begrenzt, den man früher «medialen Nasenfortsatz» nannte, und aussen durch die beiden Vorwölbungen, welche nach der alten Lehre als «Oberkieferfortsatz» und «lateralen Nasenfortsatz» bezeichnet wurden. Die rechte Seite ist normal ausgebildet. Der ganze Kopf ist in merkwürdiger Weise birnförmig ausgezogen, eine Formstörung, die auf eine komplizierte Missbildung des Gehirns zurückgeführt werden muss. Wir betrachten im folgenden nur die Verhältnisse im Bereiche des Gesichtes.

Der Kopf des Embryo wurde über Methylbenzoatcelloidin in Paraffin eingebettet und in eine Frontalschnittserie zerlegt. Schnittdicke 10 μ , Färbung Haematoxylin-Eosin. Von der Lippenregion wurde ein Wachsplattenmodell angefertigt.

Schnittuntersuchung

Bei der Schnittuntersuchung bestätigt es sich, dass der rechte Riechschlauch bis auf die kleine äussere Nasenöffnung vollkommen geschlossen ist. Er besitzt eine spaltförmige Lichtung, die von einem gut differenzierten, mehrreihigen, prismatischen Epithel ausgekleidet ist, das nach seiner Differenzierung genau dem Verhalten normaler gleichaltriger Embryonen entspricht. Als Zeichen der Lebensfrische des Keimlings im Moment der Fixation finden sich in der der Lichtung zunächst liegenden Kernlage zahlreiche Mitosen. Eine gut ausgebildete Basalmembran trennt das Riechschlauchepithel vom anschliessenden Mesenchym, in welchem, ohne regelmässige Verteilung, ebenfalls Mitosen gefunden werden. Basalwärts vereinigen sich die beiden Epithellagen der Aussen- und Innenwand der primitiven Nasenhöhle und bilden so die sogenannte Epithelmauer von *Hochstetter*, die bei der Umbildung der Nasengruben in die eigentlichen Riechschläuche entstanden ist.

Da diese Epithelmauer in der Diskussion über die Genese der Hasenscharte eine ausschlaggebende Rolle spielt, sollen ihre Entstehung und ihr weiteres Schicksal an dieser Stelle beschrieben werden. Die Epithelmauer bildet sich bei Embryonen von 9 bis 10 mm SSL und wird kurze Zeit nach ihrer Entstehung durch vorwucherndes Mesenchym vollkommen verdrängt, so dass bei Embryonen von 14 bis 15 mm SSL keine Spur von ihr mehr nachweisbar ist.

Die erste Anlage der Riechschläuche wird als Verdickung der Epidermis seitlich am Stirnfortsatz sichtbar. Die Abgrenzung dieser Riechplakode gegenüber dem anschliessenden Epithel ist zunächst unscharf. Die Riechplakode senkt sich gegen das darunter liegende Mesenchym ein und wird so zum Riechgrübchen, das sich durch Erhebung des äusseren Randes des Riechfeldes schliesst. Das Grübchen bildet sich nach unten, seine ventrale Wand ist der Anfang der Epithelmauer. Diese entsteht derart, dass sich die seitlichen Ränder der Nasengrübchen aneinander legen, ein Prozess, der am hintern Ende der aus der eingefalteten Riechplakode entstandenen Riechgrube beginnt und nach vorne fortschreitet, so dass schliesslich nur noch die Region des späteren Nasenloches unverschlossen bleibt. *Poltzer* verwendet den Vergleich mit einem Reissverschluss, der allmählich von hinten unten nach vorne und oben zugezogen wird.

Auf Abb. 2 sind diese Verhältnisse, wie sie sich auf der normalen rechten Seite beim Embryo Z darbieten, dargestellt: Das Riechepithel wird am Uebergang in die Epithelmauer niedrig, kubisch, bleibt aber auch hier sehr deutlich durch eine Basalmembran vom umgebenden Mesenchym getrennt. Mitosen sind keine zu finden. Das Epithel, das seine Abstammung von der lateralen und medialen Wand des Riechschlauches erkennen lässt, bildet im ganzen einen kompakten Zellstrang, der an der Basis mit dem Epithel des Mundhöhlendaches zusammenhängt. Die Durchsicht der Schnittserie zeigt, dass die Epithelmauer stellenweise bereits in Auflösung begriffen ist, und zwar scheint dieser Vorgang von hinten nach vorne fortzuschreiten. Während in der Nähe des äusseren Nasenloches noch die vollkommen intakte Epithelmauer zu erkennen ist, wird sie nach hinten zusehends unregelmässiger und ist, wie die

Untersuchung mit starken Vergrößerungen zeigt, teilweise unterbrochen. Es lassen sich in den aufeinanderfolgenden Schnitten alle Stadien dieses Auflösungs Vorganges verfolgen.

Der erste Schritt, der zur Auflösung der Mauer führt, zeigt sich an Veränderungen im Epithel selbst. Die Basalmembran bleibt zwar zunächst noch erhalten, die von ihr eingeschlossenen Epithelzellen lassen aber Auflösungserscheinungen wie Pyknose, schlechte Färbbarkeit, Kerntrümmer erkennen (Abb. 3). Im Hinblick auf Untersuchungen von *Maurer* scheint uns die Beobachtung wichtig zu sein, dass das nach beiden Seiten der Basalmembran anschliessende Mesenchym keine Reaktion, vor allem auch keine Mitosen oder besondere Zellstellungen aufweist. Ein weiterer Schritt in der Auflösung der Epithelmauer besteht in der Zerstörung der Basalmembran, ein Vorgang, der gleichzeitig mit dem Vordringen von Mesenchymzellen (Abb. 4), die schliesslich das ganze Gebiet einnehmen, einhergeht. Die Zerstörung der Epithelmauer beginnt etwa in der Mitte zwischen Nasenschlauchboden und Mundhöhlendach. Auf Abb. 5 schliesslich ist noch ein Schnitt zu sehen, auf welchem die Epithelmauer bis auf geringe Reste vollkommen aufgelöst ist. Einzelne Kernreste und Zelltrümmer weisen noch auf ihre ursprüngliche Lage hin.

In den hintersten Schnitten wird die Epithelmauer, die vorne schmal und hoch ist, niedrig und auffallend breit; Nasenhöhle und Mundhöhle nähern sich dadurch immer mehr, bleiben aber von der in diesem Stadium noch sehr hohen Membrana bucco-nasalis voneinander abgeschlossen.

Gleichalterige Normalkeime stimmen bis in die letzten Einzelheiten mit den beschriebenen Beobachtungen überein. Wir können also abschliessend sagen, dass der rechte Nasenschlauch des Embryo *Z* in jeder Hinsicht normal entwickelt ist.

Vollkommen anders liegen die Verhältnisse auf der linken Seite. Der Riechschlauch hat die Form einer Rinne, deren laterale Wand im Vergleich zur medialen kürzer ist. Von der Ausbildung der *Hochstetter*'schen Epithelmauer ist nichts zu sehen. Erst weit hinten auf Höhe der Membrana bucco-nasalis der Gegenseite vereini-

gen sich die beiden Spaltränder. Daraus können wir schliessen, dass die Umbildung der Riechplakode zum Riechgrübchen eingeleitet wurde, so dass sich auch der Anfang der Epithelmauer angelegt hat. Die Umbildung des Riechgrübchens zum Riechschlauch ist aber unterblieben und damit auch die Weiterbildung der Epithelmauer.

Im einzelnen ergeben sich folgende Befunde (Abb. 6): Die mediale Wand des ventralwärts offenen Riechschlauches baut sich aus einem sehr gut differenzierten Epithel auf, das zahlreiche Mitosen enthält und wie auf der Gegenseite durch eine Basalmembran nach aussen abgeschlossen ist. Während aber das Epithel auf der rechten, normalen Seite am Uebergang zur Mauer niedrig wird, bleibt es auf der Seite der Scharte hoch und ist mindestens zweimal höher als rechts. Es geht kontinuierlich in das Epithel des Mundhöhlendaches über. Die laterale Wand besitzt ein niedrigeres Epithel, das aber auch basal höher ist als dasjenige der rechten Seite. Die Spalte, die vorne weit klafft, engt sich nach hinten zusehends ein; die beiden Epithelien nähern sich und vereinigen sich schliesslich zur Membrana bucco-nasalis (Abb. 7).

Zur Verbesserung der plastischen Vorstellung wurde bei 70-facher Vergrösserung ein Modell der Mundregion angefertigt (Abb. 8). Rechts ist die schmale äussere Oeffnung des Nasenschlauches, links die tief einschneidende Spalte sichtbar. Dadurch bleiben innerer Nasen-, äusserer Nasen- und Oberkieferwulst voneinander getrennt. Die Epithelmauer von *Hochstetter* ist rechts als punktierte Linie markiert, ebenso ihr Uebergang in das Epithel des Mundhöhlendaches. Das Modell zeigt, dass der primitive Gaumen auf der rechten Seite im Begriffe war, sich völlig normal zu entwickeln, während seine Anlage links vollkommen fehlt. Die Nasenrinne klafft ventralwärts und öffnet sich breit in die primitive Mundhöhle. Auf Abb. 9 wurde das Verhalten der beiden Seiten auf Grund eines gleichaltrigen Keimlings mit normal entwickeltem Gehirn auf dem Sagittalschnitt aufgezeichnet.

Welche Rückschlüsse erlauben unsere Untersuchungsbefunde? Ihr besonderer Wert besteht darin, dass die Hasenscharte einseitig ist. So sind die Befunde beweisend. Danach muss die Hasenscharte als primäre Spaltbildung angesehen

werden, entstanden als Folge der unterbliebenen Ausbildung der Hochstetter'schen Epithelmauer. Die Genese der Hasenscharte ist also ganz eng mit der Entwicklung des Riechgrübchens und seiner Umbildung zur Nasenhöhle verknüpft. Wäre der Keimling am Leben geblieben und hätte er sich weiter entwickelt, dann wäre im Zeitpunkte der Geburt eine vollständige Hasenscharte zu erwarten gewesen, die im Nasenloch beginnt, die Oberlippe, den Alveolarfortsatz und den Gaumenteil des Zwischenkiefers durchzieht und im *Canalis incisivus* endet.

Vergleichsfälle aus der Literatur.

Es wurden bis heute fünf menschliche Keimlinge mit Hasenscharten beschrieben. Da diese das kritische Stadium bereits hinter sich haben und Hasenscharten in vorgerückteren Ausbildungsstadien aufweisen, kommen sie als Vergleichsobjekte nicht direkt in Frage. Hingegen liegen Beobachtungen über embryonale Hasenscharten bei der Maus vor, die eine wertvolle Ergänzung und Erweiterung unserer Kenntnisse bedeuten und deshalb an dieser Stelle erwähnt werden sollen. *Steiniger* weist in seinen Arbeiten darauf hin, dass ein direkter Vergleich mit Befunden beim Menschen statthaft ist, da sich die Vorgänge bei der Entwicklung der Nasenhöhle, die mit der Entstehung der Hasenscharte in engem Zusammenhang steht, in gleicher Weise wie beim Menschen abspielen.

Die Entwicklung der Nasenhöhle vollzieht sich nach *Steiniger* am 10. und 11. Tag der 19- bis 21-tägigen Embryonalentwicklung der Maus. Sie beginnt, wie beim menschlichen Embryo, mit der Einfaltung der Riechplakode zur Riechgrube, die sich Ende des 10. oder anfangs des 11. Tages nach unten abschliesst. «Dieser Abschluss beginnt durch ein Verwachsen des Randes der Grube im hintern, untern Randbezirk unter gleichzeitiger Einbeziehung der untern, seitlichen Randpartien...» Nach *Poltzner* kann man den Vorgang der Bildung des Nasenbodens mit dem Schliessen eines Reißverschlusses vergleichen, der von hinten unten, nach

vorn oben zugezogen wird. Die Riechgrube wird dabei bis auf die spätere Nasenöffnung nach aussen abgeschlossen, und am Ende des 11. Embryonaltages ist diese in den meisten Fällen nur noch als schmaler Spalt mit aneinandergelegten Rändern zu erkennen. In dem in dieser Weise gebildeten Nasenboden ist normalerweise äusserlich von irgend einer Spalte nichts zu erkennen. Doch kann man auf einem Querschnitt durch den Nasenboden den Anteil des innern und äussern Riechgrubenrandes an einer zwischen beiden gelegenen Epithelmauer (von *Hochstetter*, Verf.) feststellen, die anscheinend auf die vereinigten Epithelien der beiden Riechgrubenränder zurückgeht (*Steiniger* [1940] S. 2). Die Epithelmauer bleibt bei der Maus normalerweise nur wenige Stunden erhalten, dann wird sie aufgelöst und wie beim menschlichen Embryo von beiden Seiten her von Mesenchym durchbrochen. Der hintere Abschnitt des Bodens der Riechgrube differenziert sich dann zur Membrana bucco-nasalis.

Die Untersuchungen von Mäuseembryonen eines mit erblicher Hasenscharte behafteten Stammes des kritischen Entwicklungsalters führten zu Befunden, die so weitgehend mit dem von uns mitgeteilten Fall übereinstimmen, dass sie zur Klärung der Frage nach der Genese der Hasenscharte sehr gut herangezogen werden können. *Steiniger* fand unter seinen Mäuseembryonen manchmal schon am 12. Tag der Embryonalentwicklung vollständig ausgebildete Hasenscharten (Abb. 10). Aus seinen Beschreibungen und Abbildungen geht hervor, dass bei diesen Embryonen die Epithelmauer nicht gebildet wurde. Es unterblieb also wie in unserem Fall die Ausbildung eines geschlossenen Riechschlauches. Die primitive Nasenhöhle hat die Form einer Rinne, die sich ventralwärts breit in die primitive Mundhöhle eröffnet. Ganz gleiche Beobachtungen, ebenfalls an Embryonen eines mit Hasenscharte behafteten Mäusestammes werden von *Reed* (1932) mitgeteilt.

Unter dem Material von *Steiniger* fanden sich aber noch andere Bilder, die zeigen, dass die Abläufe der Hasenschartenentstehung viel mannigfaltiger sind, als bisher angenommen wurde. Anhand eindrucksvoller Abbildungen beschreibt er Cysten, die im Gebiet der Epithelmauer, manchmal auch seitlich davon liegen und sich

bei Embryonen vom 12. bis 15. Tag vorgefunden haben. Diese Cysten fehlten bei neugeborenen, mit Hasenscharte behafteten Tieren, so dass es berechtigt ist anzunehmen, dass grosse Cysten nach der Mund- und Nasenhöhle durchbrechen und so den Ausgangspunkt für durchgreifende Hasenscharten darstellen.

Diese Cysten, die *Steiniger* als Hasenschartencysten bezeichnet, liegen also im Gebiet der Epithelmauer des primären Munddaches (Abb. 10). *Töndury* (1946) beschreibt ähnliche Beobachtungen, die er bei der Durchsicht von über 50 Schnittserien von menschlichen Embryonen von 11 bis 15 mm SSL machte. In zwei Fällen war die Epithelmauer der einen Seite ganz normal, während diejenige der Gegenseite drei schmale Hohlräume enthielt, die sich schliesslich zu einem einzigen Raum vereinigten und von einer eigenen Zelllage ausgekleidet waren. Im Hinblick auf die Beobachtungen von *Steiniger* ist die Möglichkeit, dass sich diese Hohlräume zu Cysten ausgeweitet hätten, die schliesslich in die Mund- und Nasenhöhle durchgebrochen wären, nicht von der Hand zu weisen.

In einer besonderen Arbeit berichtet *Steiniger* (1942 b) über Hasenschartencysten und -brücken bei neugeborenen Mäusen. Er untersuchte die Schnittserien von 11 neugeborenen Tieren mit möglichst geringen Spaltbildungen und fand bei einem Tier eine Hasenschartencyste, die nach Bau und Lage weitgehend den embryonalen Cysten entsprach. Um genauere Anhaltspunkte über das zahlenmässige Vorkommen von Hasenschartencysten zu erhalten, hat *Steiniger* 131 Schnittserien von unselektioniertem Mäusematerial, bei dem schwächste bis stärkste Hasenschartenbildungen festgestellt wurden, studiert. In keinem Fall war eine Cyste festzustellen, was darauf hinweist, dass Hasenschartencysten in der Hauptsache embryonale Bildungen sind. Unter 67 Serien von Embryonen des 12. bis 15. Embryonalaltages standen 44 Serien mit cystenlosen Hasenscharten 23 Serien mit Cysten gegenüber. Es entfiel also etwa auf zwei Hasenschartenembryonen ohne Cysten ein Keimling mit Cyste. «Man kann aus dem Vergleich der grossen Häufigkeit der Cysten bei den Embryonen und ihre grosse Seltenheit bei den neugeborenen Tieren (500 neugeborene Tiere bei Rasiermesserschnittuntersuchung keine Cyste, 11

auf Cystenwahrscheinlichkeit selektierte Tiere eine Cyste, 131 nicht selektierte Tiere in Serienschnitten keine Cyste) den Schluss ziehen, dass die meisten Hasenschartencysten bis zur Geburt entweder zu durchgehenden Spalten aufreissen, oder, falls sie klein genug sind, noch ausgefüllt werden (*Steiniger* 1942 b, S. 572).»

Bei den 131 Schnittserien neugeborener Mäuse zeigte sich aber eine andere Bildung mit verhältnismässig grosser Häufigkeit, die bei Embryonen nicht beobachtet wurde. Es handelt sich um **Brückenbildungen** innerhalb bestehender Hasenscharten, wie sie von *Veau* beim Menschen in 22% aller Spaltenträger gefunden wurden. Sie stellen fleischige Verbindungen zwischen den Spalträndern dar und können beim Menschen noch nach der Geburt durchreissen. *Steiniger* fand derartige Brücken bei acht mit Hasenscharten behafteten neugeborenen Mäusen (6%, Abb. 11). Von den übrigen nicht mit Hasenschartenbrücken behafteten Jungmäusen hatten 45 eine doppelseitige, 41 eine linksseitige und 37 eine rechtsseitige Hasenscharte. Aus dem Häufigkeitsverhältnis von Hasenschartencysten bei den Embryonen und Hasenschartenbrücken bei den neugeborenen Mäusen (alles Material stammte aus dem gleichen Inzuchtstamm) kann auf den Verlauf der Hasenschartenausbildung geschlossen werden.

Steiniger schliesst aus seinen Beobachtungen, dass **Hasenscharten** in manchen Fällen durch einfaches Unterbleiben des Riechgrubenabschlusses zustandekommen. In andern Fällen kommt es bei unvollständiger Ausbildung der Epithelmauer zur Entwicklung von Hasenschartencysten, die jedoch bis zu der Geburt des Tieres in den meisten Fällen wieder verschwinden, sei es, dass sie durchbrechen und so sekundäre eine totale Spalte verursachen, oder dass sie ausgefüllt werden. Beim Vorkommen von Hasenschartenbrücken kann es sich um Reste von auf früherer Embryonalstufe vorhandenen Hasenschartencysten handeln.

Unter den fünf menschlichen Keimlingen, die bisher beschrieben wurden, wiesen drei Hasenschartenbrücken auf (Abb. 12).

1. Keimling Scha, Heidelberg, 22 mm SSL, zeigt eine einseitige Hasenscharte links. Das linke Nasenloch ist durch den normalerweise in diesem Alter bestehenden Nasenpfropf vollständig verschlossen. Auf den dahinter folgenden Schnitten ist zu sehen, dass die beiden Spaltränder der Hasenscharte durch eine Epithelbrücke miteinander verbunden werden. Die Spalte wird erst ziemlich weit hinten im Bereiche des Zwischenkiefers vollständig.
2. Keimling To, Wien, 23,3 mm, besitzt eine doppelseitige Spaltbildung. Links ist die Spalte vollständig, rechts besteht eine Brücke, die vorne epithelial, weiter hinten bindegewebig ist. Dieser Embryo weist also eine etwas weiter fortgeschrittene Stufe der Missbildung auf als der Heidelberger Keimling.
3. Keimling Zürich, 64 mm SSL, stellt sehr wahrscheinlich ein noch weiter fortgeschrittenes Stadium dieser Missbildungsform dar. Aeusserlich war eine nur wenig ausgeprägte Lippenkerbe zu sehen. Auf der Frontalschnittserie fand sich eine Weichteilbrücke, die die beiden Spaltufer auf weiter Strecke miteinander verband. Sie war schmal und baute sich ausschliesslich aus Bindegewebe auf. Die Anlage des Zwischenkiefers griff an keiner Stelle in sie hinein. Zwischen Os intermaxillare und Processus palatinus maxillae blieb eine breite Lücke offen. Die Zahnleiste fehlte in der Brücke ebenfalls; die Anlage des linken seitlichen Schneidezahns war verdoppelt, und zwar fand sich je ein Zahnsäckchen am mesialen und am lateralen Rand der Brücke. Der Vergleich mit den Photographien von *Steiniger* über Hasenschartenbrücken bei neugeborenen Mäusen weist eine frappante Ähnlichkeit mit den Befunden beim Zürcher Keimling auf.

Der Wiener und der Heidelberger Keimling wurden gleichzeitig von *Hoepke* und *Maurer* und von *Veau* beschrieben, wobei aber die Autoren zu verschiedenen Schlussfolgerungen kamen. Für *Hoepke* und *Maurer* ist die Anwesenheit von Zellen in den Spaltflächen der Hasenscharte ein Beweis dafür, dass die Hasenscharte

auf dem Wege zur Heilung war und, die Weiterentwicklung vorausgesetzt mit einer vollständigen Heilung oder wenigstens mit einer einfachen Hasenscharte geendigt hätte. Für *Veau* hingegen ist das Bestehen einer Brücke zwischen den Spaltflächen das Ergebnis einer unvollständigen Durchlochung der Epithelmauer. Wäre zum Beispiel der Wiener Embryo am Leben geblieben, so würde er nach *Veau*'s Ansicht eine Brücke im Bereiche des Gaumengewölbes gezeigt haben. *Maurer* erblickt in der Mesodermbrücke den ersten Grad einer sekundären Verwachsung, einen Nachbildungsvorgang, der im besten Fall zur vollständigen Heilung führt. Der von *Töndury* (1946) beschriebene dritte Keimling von 64 mm SSL ist bedeutend älter und stellt ein fortgeschritteneres Stadium der Hasenschartenform beim Embryo Wien dar. Die Brücke ist rein bindegewebig, weder das Intermaxillare, noch die Maxilla sind in sie vorgewachsen. *Töndury* glaubt, dass diese Befunde mit der Hypothese von *Veau* sehr gut in Einklang gebracht werden könne. Er schreibt: «Auch das Verhalten der Zahnleiste, die innerhalb der Brücke fehlt und somit medial und lateral nur bis zu den potentiellen Spalträndern reicht, macht bei einer solchen Annahme keine gedanklichen Schwierigkeiten. Die Epithelmauer bildet sich bei Embryonen von 10 bis 11 mm SSL, ihre Durchlochung durch Mesenchym folgt unmittelbar darauf, so dass bei Embryonen von 20 mm SSL nichts mehr davon zu sehen ist. Die erste Anlage der Zahnleiste findet sich bei Keimlingen von 12 bis 13 mm SSL in Form des Zahnwalles, die Schmelzknospen entstehen bereits bei Embryonen von 16 mm SSL. Die Durchlochung der Epithelmauer ist also in unserem Fall sehr wahrscheinlich verspätet erfolgt, jedenfalls erst nach bereits vollzogener Determination der Zahnleiste. Nach dem Wiener Keimling zu schliessen, begann sie bei einer Grösse von 23 mm SSL (*Töndury* 1946, S. 466).»

Die mitgeteilten Befunde an unserem Embryo Z und der Vergleich mit den wichtigen Ergebnissen über die embryonale Hasenscharte bei der Maus sowie die Befunde, die an älteren menschlichen Keimlingen erhoben wurden, bedeuten eine weitere Klärung der Frage nach der formalen Genese der Hasenscharte. Trotzdem bleiben immer noch zahlreiche Fragen ungelöst. Ihre Beantwortung

wird aber erst möglich sein, wenn uns der Zufall weitere menschliche Embryonen im kritischen Stadium der Hasenschartenbildung in die Hand spielt. Dieses fällt mit den Umbildungsvorgängen der Nasengrüblehen zu geschlossenen Nasenhöhlen zusammen und muss bei Embryonen zwischen 9 und 14 mm SSL gesucht werden.

Nach den bisherigen Kenntnissen lassen sich nach ihrer Genese drei Hasenschartenformen unterscheiden:

1. Es gibt Hasenschartenformen, bei welchen die Spaltbildung total ist und bei denen keinerlei Anzeichen dafür vorhanden sind, dass bei ihnen je vorher die Bildung einer Epithelmauer erfolgte. Hierher gehört der beschriebene Embryo Z.
2. Es gibt Hasenscharten mit Weichteilbrücken, die möglicherweise durch zu langes Persistieren der Epithelmauer und deren nur teilweisen Auflösung zu einem verspäteten Zeitpunkt zustande kommen.
3. Schliesslich gibt es Formen, die auf das Bestehen von Hasenschartencysten zurückzuführen sind. Diese entstehen in der Gegend der Epithelmauer und können sekundär, also durch Rissbildung Hasenscharten bedingen.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein menschlicher Embryo von 13 mm SSL, welcher eine einseitige Hasenscharte links aufwies, einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Die wichtigsten Befunde lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1. Makroskopisch wies der Embryo eine eigentümliche Verformung der Kopfanlage auf, die durch eine sehr komplizierte Hirn- und Augenmissbildung verursacht ist. Die Gesichtsanlage weist an typischer Stelle eine tiefe Spalte auf, die zwischen dem innern Nasen- und dem äussern Nasen- und Oberkieferwulst liegt. Es handelt sich also um eine embryonale Hasenscharte. Die rechte Seite ist normal entwickelt, der Nasenschlauch bis auf die kleine äussere Oeffnung geschlossen.
2. Die mikroskopische Analyse der Frontalschnittserie des Kopfes von Embryo Z bestätigte die schon makroskopisch sichtbar gewesenen Verhältnisse.
 - a) Der rechte Riechschlauch ist in ganzer Ausdehnung gegenüber der primitiven Mundhöhle abgeschlossen. Im Nasenhöhlenboden findet sich die *Hochstetter'sche* Epithelmauer, welche in Auflösung begriffen ist. Diese Befunde stimmen genau überein mit Feststellungen an gleichaltrigen normalen Kontrollembryonen.
 - b) Links öffnet sich der Riechschlauch in seiner ganzen Länge in die Mundhöhle. Die Ränder der Spalte klaffen vorne weit auseinander, nähern sich nach hinten und vereinigen sich auf Höhe der Membrana bucco-nasalis der Gegenseite. Die Epithelmauer fehlt vollständig. Die Schnittuntersuchung zeigt, dass die Umbildung des Riechgrübchens zum Riechschlauch,

die mit dem Auftreten der Epithelmauer von *Hochstetter* einhergeht, unterblieben ist.

3. Der Vergleich beider Seiten gestattet den Rückschluss, dass der Embryo im Alter steht, in welchem bindende Rückschlüsse über die Genese der Hasenscharte gezogen werden können. In diesem Falle handelt es sich unmissverständlich um eine primäre Spaltbildung, entstanden aus der unterbliebenen Ausbildung der *Hochstetter*'schen Epithelmauer. Der Befund ist beweisend, da die Hasenscharte einseitig ist.
4. Da unter menschlichen Embryonen kein weiterer Fall bekannt ist, in welchem die Hasenscharte im entscheidenden Entwicklungsstadium untersucht werden konnte, wurden Vergleiche angestellt mit der embryonalen Hasenscharte bei der Maus, ein Vergleich, der statthaft ist, da sich bei der Entwicklung der Nasenhöhle der Maus die gleichen Vorgänge abspielen, wie beim Menschen.
5. Die Befunde an unserem Embryo und die Vergleiche mit den wichtigsten Ergebnissen über die embryonale Hasenscharte bei der Maus sowie Feststellungen, die an älteren menschlichen Keimlingen erhoben wurden, beweisen, dass die Genese der Hasenscharte nicht einheitlich ist. Es bestehen mindestens drei Entstehungsformen:
 1. Die Hasenscharte kann eine primäre Spaltbildung sein, die auf das Unterbleiben der Umbildung des Riechgrübchens zur Nasenhöhle zurückzuführen ist.
 2. Die Hasenscharte entsteht als sekundäre Rissbildung auf Grund von Cysten innerhalb der Epithelmauer von *Hochstetter*.
 3. Die Hasenscharte bildet sich infolge verspätetem, ungenügendem und nur teilweisem Ersatz der Epithelmauer durch Mesenchym. In diesem Falle zeigen die Missbildungsträger meistens Weichteilbrücken zwischen den Spalträndern.

Herrn Prof. Dr. Gian Töndury danke ich herzlich für die Uebersetzung der Arbeit sowie für seine Anleitung und Unterstützung.



Abb. 1
Embryo mit Hasenscharte 13 mm SSL

Abb. 2 -5

Frontalschnitte durch das Gebiet des rechten,
normalen Nasenschlauches. Verschiedene
Stadien der Auflösung der Epithelmauer.

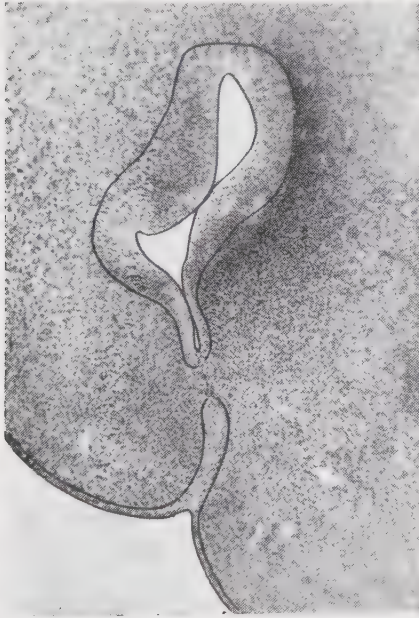


Abb. 2

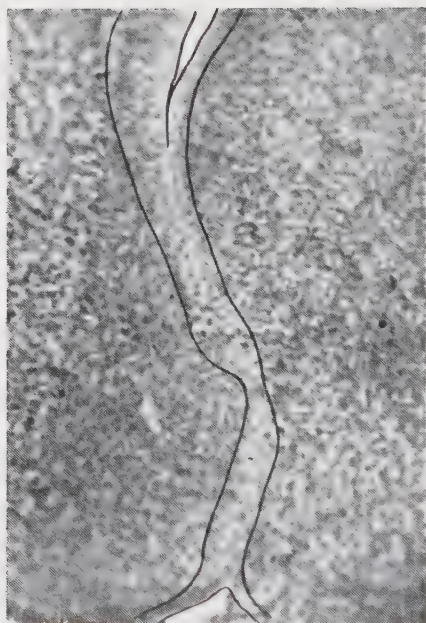


Abb. 3



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6

Frontalschnitt durch den linken Nasenschlauch.
Beobachte die totale Spalte.

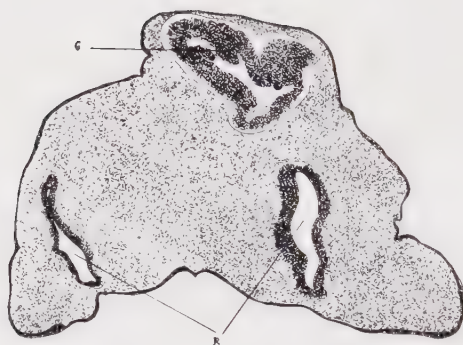


Abb. 7

Frontalschnitt des Embryo Z auf Höhe der
Membrana buconasalis. R = Rieschschläuche.
G = Gehirn.

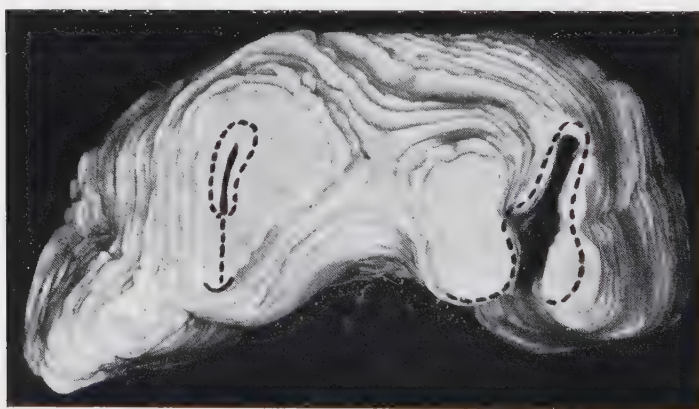


Abb. 8

Embryo Z. Rekonstruktion der Gesichtsregion.
Epithel durch punktierte Linie hervorgehoben.
Links im Bild normales Nasenloch, rechts Spalte.

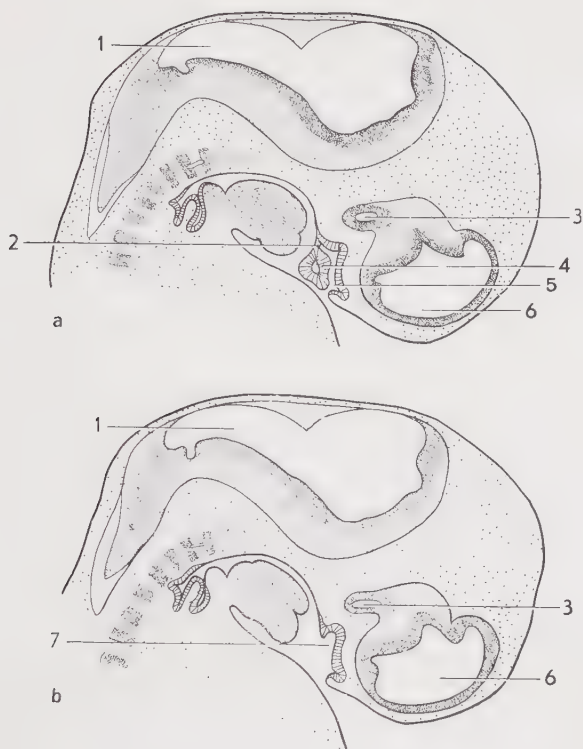


Abb. 9

Schematische Sagittalschnitte durch menschliche Embryonen von 13 mm SSL
(nach Töndury 1948)

a) Normales Verhalten,

b) Hasenscharte wie bei Embryo Z.

1 = Rhombencephalon,

2 = Membrana bucco-nasalis,

3 = Infundibulum,

4 = Anlage des primitiven Gaumens (Epithelbrücke
z. T. schon durch Mesenchym aufgelöst),

5 = Nasenschlauch,

6 = Telencephalon.

7 = Hasenscharte.

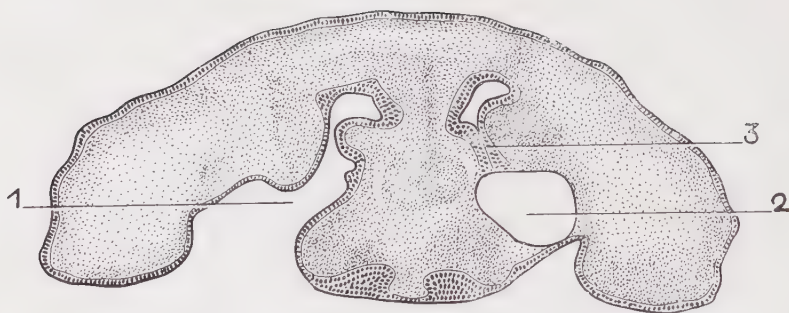


Abb. 10

Nasenregion eines 14-tägigen Mäuseembryo mit durchgehender Hasenscharte rechts (1) und Hasenschartencyste (2) links, (3) Reste der Epithelmauer. Nach *Steiniger* (1941).

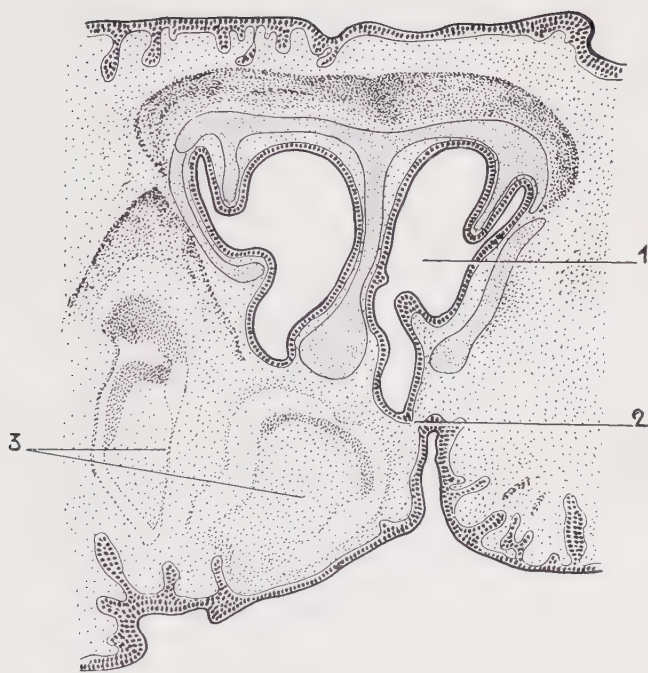


Abb. 11

Hasenschartenbrücke bei neugeborener Maus,
nach *Steiniger* (1941), Abb. 1 umgezeichnet.

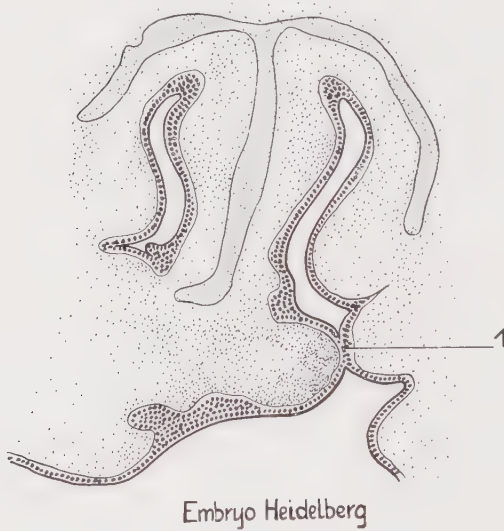
1 = Nasenhöhle

2 = Hasenschartenbrücke

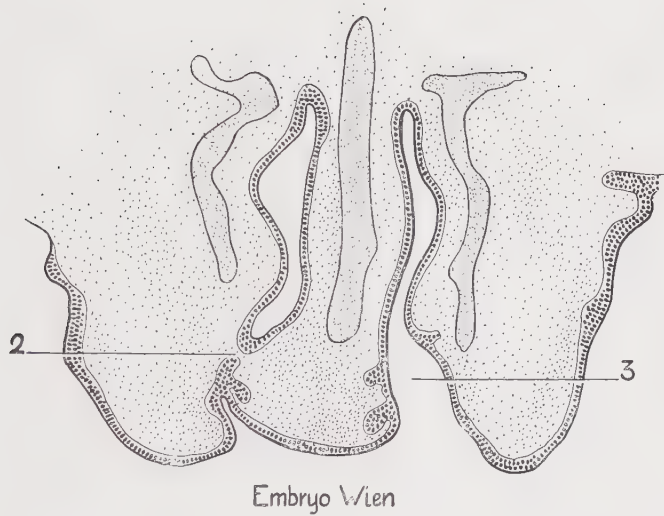
3 = Zahnanlagen.

Abb. 12

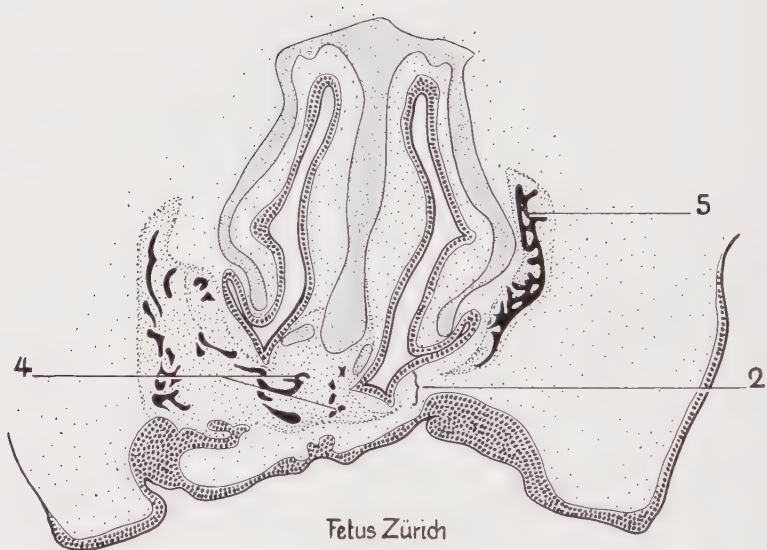
Frontalschnitte durch die Nasenregion menschlicher Feten mit Hasenscharte.



- a) Embryo Heidelberg, 22 mm SSL. Nach *Veau* (1936), Abb. 1/VI umgezeichnet. 1 = *epitheliale* Hasenschartenbrücke.



- b) Embryo Wien, 23.3 mm SSL. Nach *Veau* Abb. 6 VI ungezeichnet:
 2 = *bindegewebige* Hasenschartenbrücke,
 3 = Hasenscharte.



c) Fetus Zürich, 64 mm SSL. Nach Töndury (1948), umgezeichnet.

2 = *bindegewebige* Brücke;

4 = Os intermaxillare, *nicht* in Brücke vorgewachsen;

5 = Os maxillare.

Literaturverzeichnis.

- Hoepke H.* und *Maurer H.*: Ueber die Bildung von Hasenscharten. Eine Erwiderung an Fleischmann und Veau. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. 108, 1938.
- Maurer H.*: Die Entstehung der Lippen-Kieferspalte bei einem Keimling von 22 mm. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. 105, 1936.
- Maurer H.*: Heilungsvorgänge an den Lippen-Kieferspalten eines Keimlings von 23,3 mm. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. 107, 1937.
- Müller R.B.*: Beitrag zur Morphologie und Genese der Hasenscharte Dissertation Zürich 1948.
- Peter K.*: Atlas der Entwicklung der Nase und des Gaumens beim Menschen. Fischer, Jena 1913.
- Politzer G.*: Die Projektion der embryonalen Gesichtsfurchen auf das Gesicht des Erwachsenen und die Entstehung der schrägen Gesichtsspalte. Zieglers Beitrag zur pathol. Anat. 97, 1936.
- Reed S.C.*: An embryological study of harelip in mice. Anat. Record (Am) 56, 1933.
- Steiniger F.*: Die Entstehung und Vererbung der Hasenscharte. Fortschr. Erbpäthologie Rassenhygiene und ihrer Grenzgebiete. Jg. IV. 1940.
- Steiniger F.*: Neue Beobachtungen an der erblichen Hasenscharte der Maus. Zeitschrift f. menschl. Vererbungs- und Konstitutionslehre. Bd. 23.
- Steiniger F.*: Ueber Hasenschartencysten. Zeitschrift f. menschl. Vererbungs- und Konstitutionslehre. Bd. 25.
- Steiniger F.*: Ueber Hasenschartencysten und -brücken bei neugeborenen Mäusen. Zeitschrift f. menschl. Vererbungs- und Konstitutionslehre. Bd. 25.
- Töndury G.*: Zur Genese der Hasenscharte beim Menschen. Revue Suisse de Zoologie. Bd. 53, 1946.
- Töndury G.*: Zur Genese der Hasenscharte. Practica oto-rhino-laryngologica X. 1948
- Veau V.*: Hasenscharten menschlicher Keimlinge auf der Stufe 21—23 mm SSL. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. 108, 1938.

Curriculum vitae.

Am 3. Mai 1919 wurde ich in Beinwil am See geboren. Dort besuchte ich die Primarschule und in Reinach (Aarg.) die Bezirksschule. An der Evang. Lehranstalt in Schiers verbrachte ich die Gymnasialzeit und bestand im Frühjahr 1940 die Maturitätsprüfung. Nach einem Semester Studium an der Universität Zürich, folgten zwei Jahre Militärdienst. Ich besuchte darauf die vorklinischen Semester und absolvierte die propaedeutischen Examina. Für die klinischen Semester trat ich an das Zahnärztliche Institut der Universität Zürich über und bestand dort im Herbst 1947 die zahnärztliche Fachprüfung.

